Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. R. Klapp

# Ueber die Wirkung des Insulins auf das Leberglykogen bei pankreasgesunden Tieren,

## insbesondere bei intravenöser Dauertropfinfusion von Traubenzuckerlösungen ohne und mit Zusatz von Suprarenin oder suprareninähnlichen Mitteln.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

HARRY KOPFMANN
aus Town of Union, N.J. U.S.A.

MARBURG (LAHN) 1938
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Von der Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg-Lahn
angenommen am 19. 8. 1938.

Referent: Dozent Dr. Baumann.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Insulin hat ein erweitertes Indikationsgebiet bekommen, seit es nicht nur zur Therapie des Diabetes dient, sondern in großem Umfange zu der sogenannten Leberschutztherapie mit Traubenzucker herangezogen wird, und seitdem vielfach empfohlen wird, Insulin intravenösen Traubenzuckerinfusionen zuzusetzen, wie sie mehr und mehr vor und nach Operationen zur Anwendung kommen.

Man geht hierbei von der allgemeinen Vorstellung aus, man würde den Zucker für den Organismus leichter verwertbar machen, oder von dem speziellen Wunsche, durch den Insulinzusatz eine stärkere Glykogensynthese in der Leber zu erzielen als durch einfache Traubenzuckergaben.

Im folgenden wird deswegen, nach einem kurzen Rückblick auf die Wirkung des Insulins beim pankreaslosen Tier, unter besonderer Berücksichtigung neuerer Arbeiten das zusammengestellt werden, was wir im Schrifttum über die Wirkung des Insulins auf das Leberglykogen beim pankreasgesunden Tier unter verschiedenen Bedingungen finden.

Es wird weiter auf die Wechselbeziehungen zwischen Suprarenin und Insulin eingegangen. Auf Grund von experimentellen Untersuchungen wird zu der Frage Stellung genommen, ob die Glykogensynthese, die in der Leber bei intravenöser Dauerinfusion von Traubenzuckerlösung stattfindet, durch Insulinzusatz noch gesteigert werden kann, und wieweit es möglich ist, den Glykogenschwund, der durch Zusatz von Suprarenin oder Sympatol, eines dem Suprarenin ähnlichen Stoffes, zu intravenöser Traubenzucker-Kochsalzinfusion bedingt ist, durch gleichzeitigen Insulinzusatz zur Infusionsflüssigkeit zu verhindern. — Es ist nicht Aufgabe dieser Arbeit, das auch noch heute so sehr umstrittene Gesamtproblem der Insulinwirkungen beim Pankreasgesunden und Pankreaskranken einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

Das Insulin wurde bekanntlich von Best(4) und Banting(4) im Jahre 1921 entdeckt. Aber schon 1888 haben von Mering und Minkowski(88) — mehr als zwei Jahrhunderte nach den ersten Versuchen Konrad Brunners von 1682 — durch totale Pankreasentfernung bei Hunden, Diabetes erzeugt.

Im Jahre 1894 hat Sandmeyer(107) die ersten Versuche mit peroralen Gaben von rohem Pankreas gemacht, die aber gerade das Gegenteil von der erwarteten Wirkung zeigten.

Hiernach kamen Minkowski(89; 90) und Lepine(77) dann auf die Idee einer besonderen „Inneren Sektion“ des Pankreas

Nun begannen die Versuche mit subkutanen Injektionen von

Extrakten und die Schwierigkeiten der Isolierung des aktiven „Extraktes".

Zuelzer (115) hat 1907 bis 1908 schon erkannt, daß man das „Aktive Prinzip" von Eiweiß reinigen müsse, und hat es auch so weit gereinigt, daß der fertige Extrakt kaum eine Biuretreaktion gab. Er konservierte sein Präparat in einer 4%-igen NaCl-Lösung und zeigte, daß dieses Präparat antidiabetische Wirkung hatte (bei subkutaner und auch intravenöser Darreichung) klinisch bei 2 pankreaslosen Hunden und 8 diabetischen Menschen. Sogar eine Einheit im Vergleich zum Adrenalin hat er festgelegt. Eine Einheit Insulin nannte er diejenige Menge, die eine Glykosurie, die durch 1 mg Adrenalin verursacht wird, verhindert. Aber das Auftreten von Schüttelfrösten und Fieber hat die Weiterbenutzung des Präparates unmöglich gemacht. Forschbach (57) konnte 1910 Zuelzers Ergebnisse bestätigen.

Im selben Jahre hat Crofton (46) hervorgehoben, daß das Trypsin und die Verdauungsfermente das zuckerregulierende Hormon zerstören und hat einen Extrakt frei von äußeren Fermenten hergestellt, indem er diese durch dreistündiges Kochen bei 80 Grad vernichtete und das Eiweiß ausfällte. Er verhinderte hierdurch den Eiweiß-Shock, zerstörte jedoch gleichzeitig die Insulinwirkung.

1902 hat Ssobolew (110) einen neuen Anstoß zur Diabetesforschung gegeben in einer Demonstration über die Langerhansschen Inseln (zum ersten Male beschrieben von Paul Langerhans in seiner Inaugural-Dissertation in Berlin, im Jahre 1869). Bei dieser Gelegenheit äußerte Ssobolew: „Da es schwer ist, in einer größeren Quantität Drüsen zu beschaffen, in denen nur die Inseln erhalten sind, so könnte man sie durch Drüsen von neugeborenen Tieren, z. B. Kälbern, ersetzen, bei denen die Inseln im Verhältnis zum Verdauungsapparat sehr gut entwickelt sind; dazu käme noch, daß die Bauchspeicheldrüse der Neugeborenen wenig zur Verdauungsarbeit befähigt ist und man also hoffen darf, daß durch ihre Verdauungssäfte die Wirkung der von den Inseln gelieferten Stoffe nicht beeinträchtigt wird. Auf alle Fälle darf man hoffen, daß es der nächsten Zukunft vorbehalten ist, die Frage zu lösen, ob es auf diesem Wege gelingt, die Leiden der Diabetiker zu lindern." — Man kann hieraus ersehen, wie nahe die Forscher schon in dieser Zeit ihrem Ziele waren. Viele Untersucher gingen so — bis Banting und Best 1921 das Insulin isolierten, sehr nahe an dem Ziel vorbei.

Im Jahre 1913 faßte F. M. Allen (2) den Erfolg der Arbeiten über die Anwendung von Pankreasextrakten in die Worte zusammen: „Alle Autoritäten stimmen über das Fehlschlagen der Organotherapie des Diabetes mittels des Pankreas überein."

Von dieser Zeit ab wandte Allen seine Aufmerksamkeit mehr den negativen als den positiven Resultaten anderer Forscher zu.

Wenn es damals auch viele Fehlschläge gegeben hat, so waren in dieser Zeit immer noch einige Forscher vorhanden, die einheit-

liche Resultate bekamen; sie hielten an dem Gesichtspunkt fest, daß es die Langerhansschen Inseln sind, die für die antidiabetische Wirkung des Pankreas verantwortlich sind (Diamare, Schäfer, Laguesse (50)).

Die nächste große Aufgabe der Torontoschule nach den Feststellungen von Banting und Best war die Reindarstellung von Insulin. J. B. Collip (35) injizierte rohes Extrakt und bekam einen Abfall im Blutzucker. Er fand am Ende seiner Experimente, daß das aktive Prinzip in 92%-igem Alkohol in Lösung blieb, und daß, wenn er Konzentrationen benutzte, die etwas unter diesen lagen, viel Eiweiß aus den Extrakten ausgefällt werden konnte. Erst nach genügender Reinigung der Extrakte konnte das wirkliche Experimentieren zum Auffinden der Eigenschaften des Insulins begonnen werden.

Pankreoprive Hunde, die dauernd mit Insulin behandelt werden und nur fettarmes Fleisch mit Rohrzucker bekommen, sind zunächst in ausgezeichnetem Zustand und von normalen Tieren nicht zu unterscheiden. Wenn jedoch, nach längerer Zeit durchgeführter Insulinbehandlung, das Insulin für kürzere Zeit fortgelassen wurde, so zeigten sie Krankheitserscheinungen, welche nach kürzerer oder längerer Zeit zum Tode führten. Es treten dann Erscheinungen von Leberintoxikation auf, Ikterus, Verweigerung der Nahrungsaufnahme, Schwäche usw., endlich Exitus. — Die Sektion ergibt degenerative Veränderungen der Leberzellen in der Umgebung der Zentralvene. Die Leber ist stark vergrößert, gelblich verfärbt und brocklich. Die Leber enthielt in einem Falle 35,9% Fett und 1,8% Glykogen; die Skelettmuskulatur 0,91% und das Herz 0,375%. (Allen, Macleod, Bowie, Robinson, 1923) (3).

Hinsichtlich der Wirkung von Insulingaben auf das Leberglykogen wurde alsbald festgestellt, daß das Leberglykogen stark anstieg, wenn man Insulin pankreaslosen Hunden injizierte. Als man dies aber an normalen Tieren ausprobierte, konnte man keine Speicherung von Glykogen feststellen (Mc. Cormick und Macleod, 1923) (87). Daß Insulin und Glykogen schon bei der Entwicklung des ganzen Organismus im Zusammenhang stehen, sieht man aus den Untersuchungen an Embryonen verschiedener Säugetiere und Hühner. Das Glykogen zeigt sich erst zu dem Zeitpunkt in der Leber, zu dem die Gewebsinseln des Pankreas ihre ausgewachsene Form annehmen (Needham, 1927) (94).

Collip (39) war der erste, der beim pankreasdiabetischen Tier mit Zucker- und Insulinzufuhr Beobachtungen über den Gehalt an Leberglykogen angestellt hat. Die Zunahme an Leberglykogen war so groß, daß sie nicht mit Genauigkeit bestimmt werden konnte; das Leberglykogen betrug über 20%. Cori (37) behandelte pankreasdiabetische Hunde und Katzen eine Woche lang im Anschluß an die Pankreasentfernung mit Insulin. Am Ende dieser Zeit wurden Glykogenwerte der Leber bestimmt. Sie ergaben: 3,75; 2,82; 1,54% Leberglykogen. Es wurde durch histologische Schnitte bewiesen, daß die Pankreasexstirpation auch eine vollkommene war.

Weiter hat Cori (1923) (38) die Frage untersucht, ob Glykogenbildung ohne Zuckerzufuhr, aber mit Insulinzufuhr vorkommt. Diese Frage konnte bejaht werden. Die Tiere wurden 4 Tage behandelt; in den ersten zwei Tagen ließ man sie hungern und in den letzten zwei Tagen gab man ihnen Insulin. Die Ausgangswerte des Leberglykogens waren 0,067% und 0,072%; nach 4 Tagen waren sie 2,82% und 1,87%.

Bodo und Neuwirth (16) fanden 1933 übereinstimmend mit den Ergebnissen aller anderen Untersucher, daß bei pankreaslosen Hunden, das Leberglykogen völlig schwand, wenn sie keinen Zucker und kein Insulin infundierten. Dann gaben sie nach Pankreasentfernung einmal Zuckerinfusion allein und dann Zucker und Insulin zusammen. Sie bekamen trotzdem einen Abfall des Leberglykogens. Bei der Wiederholung ihrer Experimente konnten sie aber feststellen, daß das Leberglykogen doch zunahm. Der Fehler, den sie zunächst gemacht hatten, war der, daß sie die Infusion sofort nach der Pankreasexstirpation anschlossen. Als sie aber den Tieren 48 Stunden Zeit gaben, um sich von dem Shock der Operation zu erholen, bekamen sie auch dieselben Resultate, die alle früheren Untersucher auch erhielten (Banting, Best, Collip, Macleod, usw.). In einem weiteren Experiment haben Bodo und Neuwirth (16) einen Hund nach Pankreasentfernung auf Zucker und Insulin gesetzt, sodaß er bis zum Beginn des Experimentes Blutzucker- und Leberglykogenwerte hatte, die ähnlich denen beim normalen Tier waren. Nun wurde Traubenzucker und Insulin infundiert; während des Experimentes war ein Anstieg des Leberglykogens wahrzunehmen.

Das Insulin bewirkt also beim pankreaslosen Tier eine Leberglykogenspeicherung, ganz gleich, ob die Leber frei von Glykogen ist oder nicht.

Im Ganzen besteht wohl kein Zweifel darüber, daß das Insulin beim pankreaslosen Tier die Glykogensynthese in der Leber fördert.

Die Frage, ob ohne Insulin überhaupt eine Glykogensynthese in der Leber des pankreaslosen Tieres möglich ist, oder ob eine solche am durchströmten isolierten Organ ohne Insulinzusatz stattfindet, war zur weiteren Klärung der Insulinwirkung von Interesse.

Bodo und Marks (1928) (15) haben an der isolierten Leber normaler Hunde Durchströmungsversuche (Durchströmung gleichzeitig von der Art.hepatica und Pfortader aus, Beatmung des Blutes durch evtl. gewechselte Hundelungen; Temperaturregulation) mit defibriniertem Hundeblut von verschiedenem Traubenzuckergehalt durchgeführt. Sie bekamen im Verlauf von 2—3 Stunden deutliche Glykogenvermehrung in der Leber, aber nur, wenn der Blutzucker einen ganz bestimmten Wert hatte — nämlich zwischen 0,5—1,0%. Bodo, Tui und Farber (17) untersuchten den Leber-Glykogengehalt pankreasloser Hunde nach Traubenzuckerzufuhr, ohne Insulingabe. Die Tiere bekamen 48 Stunden nach der Pankreasexstirpation während 5 Stunden stündlich 300 ccm einer 10%-igen

Dextroselösung, ohne Narkose. Darauf wurden Leberproben in Narkose entnommen. Der Leberglykogengehalt war um 1%. — In einer zweiten Serie wurden während 48 Stunden nach der Pankreasentfernung subkutane Infusionen von 2 mal täglich 300 ccm einer 6%-igen Dextroselösung ausgeführt. Der Glykogengehalt war wieder um 1%. — Dasselbe Experiment wurde wiederholt und sodann noch eine intravenöse Zuckerinfusion für 7 Stunden angelegt. Das Leberglykogen stieg in den letzten 7 Stunden während der Infusion kaum. Die Untersucher konnten feststellen, daß der Schwellwert des Blutzuckers, bei dem Glykogenzunahme eintrat, beim normalen Tier etwa bei 0,15% liegt, beim narkotisierten Tier etwas höher; beim diabetischen Tier mit Insulin um 0,6—0,7%, und beim diabetischen Tier ohne Insulin um 0,8—1,1%. Zur Erzielung von Glykogenspeicherung beim diabetischen Tier ohne Insulingaben war also ein außerordentlich hoher Blutzuckerspiegel notwendig. Eine einwandfreie Klärung der Frage, ob ohne Insulin überhaupt Glykogensynthese in der Leber oder der Muskulatur möglich sei, können diese wenigen Versuche wohl nicht bringen. Gleichartige Versuche anderer Autoren führten zu keinem positiven Ergebnis. Leider sind Beobachtungen am Patienten hier nicht zu verwerten, da beim menschlichen Diabetes niemals ein völliger Ausfall des Insulins vorkommt. Es bedeutet also nichts für die Beantwortung der oben aufgeworfenen Frage, daß beim menschlichen Diabetes die Muskelfunktion leidlich intakt ist, daß der Herzmuskel ziemlich viel Glykogen enthält und daß gelegentlich bei der Sektion schwerer Diabeteskranker die Leber durchaus nicht von Glykogen frei gefunden wurde.

Andererseits haben Durchströmungsversuche isolierter überlebender Organe zur Klärung des Problems nur bedingten Wert. Immerhin ist es auffallend, daß in den oben erwähnten, mit sehr subtiler Technik ausgeführten Durchströmungsversuchen von Bodo und Marks (15) die Glykogenspeicherung, die in der Leber bei Durchströmung mit stark zuckerhaltigem Blut stets erhalten werden konnte, nach Zusatz von 5—10 Einheiten Insulin zum Durchströmungsblut ausblieb, bis auf einen einzigen Fall, und daß auch die glykogenmobilisierende Wirkung von Adrenalinzusätzen zum Durchströmungsblut durch Insulin nicht gehemmt wurde. An Katzen, denen die Baucheingeweide mit Ausnahme der Leber entfernt waren, fanden Best, Dale, Hoet, Marks (8) in Durchströmungsversuchen mit insulinhaltigem Blut von bekanntem Traubenzuckergehalt starke Glykogenablagerung in der Muskulatur, und, wenn geringe Insulindosen angewandt wurden, die nicht zu starker Blutzuckersenkung führten, auch Glykogenaufbau in der Leber.

Otani (98) gibt an, daß in der herausgeschnittenen Leber der Kröte (Bufo japonicus), die mit Zuckersalzlösung durchströmt wurde, sowohl aus Traubenzucker wie aus Fruchtzucker Glykogenbildung zu beobachten war. Diese Glykogenbildung wurde beim Fruchtzucker durch Insulin beschleunigt, beim Traubenzucker verlangsamt.

Leider haben jedoch Durchströmungsversuche an isolierten Kaltblüterorganen nur sehr geringen Wert für die menschliche Stoffwechselpathologie.

An der herausgeschnittenen Rattenleber konnte Bernhard (7) in Durchströmungsversuchen mit traubenzuckerhaltigen Lösungen weder mit noch ohne Insulinzusatz, der den Traubenzuckerverbrauch aus der Lösung erheblich steigerte, Glykogensynthese in der Leber nachweisen.

E. Geiger (60a) hat in seinen Experimenten (1935) an Fröschen folgendes festgestellt: Wenn man durch 4—5-tägige orale Zufuhr von konzentrierten Traubenzuckerlösungen den Glykogengehalt der Froschleber auf recht hohe Werte gebracht hat, sieht man, daß die Leber nicht fähig ist, diese hohen Glykogenwerte für längere Zeit zu retinieren. Bereits 5—6 Tage nach der letzten Zuckerzufuhr ist der Glykogengehalt wesentlich niedriger. Also wurde der Zucker mobilisiert. Gibt man aber den Fröschen nach der Traubenzuckerzufuhr Insulin, so wird der Abbau des zur Stapelung gebrachten Glykogens weitgehend gehemmt. Werden Frösche 5—7 Stunden durch elektrische (farad. Einzeltetanie) Reizung ermüdet, so kommt es zu einem Verlust des Leberglykogengehaltes. Hat man aber diesen Fröschen einige Tage vorher Insulin injiziert, so blieb der Leberglykogengehalt trotz maximaler Ermüdung fast unverändert. Da Insulin früher an sich zu keiner Aenderung der Leberglykogenwerte führte, glaubte Geiger den Beweis erbracht zu haben, daß Insulin die Angreifbarkeit des Leberglykogens herabsetzt, die Leber also glykogenmobilisierenden Reizen gegenüber schützt.

Seitdem das Insulin mehr und mehr für die Behandlung pankreasgesunder Patienten zur Anwendung kommt, d. h., solcher Patienten, bei denen das Pankreas nur im Rahmen der Mitbeteiligung des ganzen Organismus bei jeder schweren Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen ist, bei denen also die Pankreasfunktion einschließlich der inneren Sekretion des Organs im ganzen als intakt angesehen werden kann, erhebt sich für die Praxis die wichtige Frage, ob Hinzufügung von Insulin zu Traubenzuckergaben für die Glykogensynthese in der Leber immer wirklich notwendig ist, ob die erstrebte Insulinwirkung überhaupt mit genügender Regelmäßigkeit eintritt, und ob in manchen Fällen der Patient durch solche zusätzlichen Insulingaben nicht gefährdet wird. Im allgemeinen möchte man annehmen, daß ein gesundes Pankreas schon in zweckmäßiger und optimaler Weise mit Insulinausschüttung auf jede Kohlehydratgabe reagiert, wenn die Belastung nicht allzu-massiv und allzu-plötzlich ist.

So ist ja allgemein bekannt, daß durch perorale, rektale, subkutane oder intravenöse Traubenzuckerdarreichung ohne Insulingaben, beim Pankreasgesunden Glykogensynthese in der Leber erzielt werden kann.

Erwähnt sei die Arbeit von Butsch (32), der mittels intra-

venöser Infusion von 10%-iger Traubenzuckerlösung ohne Insulinzusatz während 11 bis 51 Stunden bei Hunden, denen er auf diese Weise 3, in anderen Versuchen 5 g Traubenzucker pro kg Körpergewicht gab, einen Glykogengehalt der Muskulatur von 2,7% bis 4,0% und einen Glykogengehalt der Leber von 18% bis 25% am Ende des Versuches erreichen konnte. Von der dargereichten Glukose wurden in einem Versuche 64%, in den anderen 6 Versuchen 70% bis 85% im Körper des Tieres retiniert. — Ebenso haben Jacobs und Colwell(71) bei intravenöser Infusion einer 50%-igen Traubenzuckerlösung bei Hunden eine sehr hohe Glukosetoleranz ohne Insulindarreichung gefunden. Während einer Infusionsdauer von 48 bis 93¾ Stunden wurde in drei Versuchen durchschnittlich 1,14 g Glukose pro kg Tier und Stunde verabfolgt. Hiervon wurden nur 0,022 g—0,027 g pro Stunde im Urin ausgeschieden. Der Blutzucker schwankte zwischen 0,62% und 0,13%. An die oben besprochenen Durchströmungsversuche von Bodo und Marks mit Glykogenspeicherung in der Leber ohne Insulinzusatz sei in diesem Zusammenhange nochmals erinnert.

Auch andere Arbeiten könnten einen Insulinzusatz zwecklos erscheinen lassen. Chaudhuri und Kahali (34) untersuchten den Einfluß des Insulins auf den Resorptionskoeffizienten des Traubenzuckers (Menge der resorbierten Glukose pro Stunde und kg Körpergewicht). In Amytalnarkose wurde Katzen 5—20%-ige Glukoselösung in den Darm injiziert. Insulingaben von einer Einheit pro kg Körpergewicht subkutan oder ½ Einheit pro kg intravenös führten eine Verminderung des Resorptionskoeffizienten herbei.

Reid (10) hat an normalen Katzen den Versuch gemacht, Glukose und Insulin zusammen zu infundieren, um die Glykogenspeicherung in der Zeiteinheit über das Maximum zu erhöhen, das er für die narkotisierte Katzen, die nur Glukoseinfusion erhielten (Reid, 1936) gefunden hatte. Er konnte jedoch die Glykogenspeicherung nicht über das für alleinige Glukoseinfusion gefundene Maximum erhöhen.

Von besonderem Wert ist es, zu untersuchen, ob zusätzliche Insulingaben beim Pankreasgesunden nicht unter Umständen statt des erstrebten Nutzens, Schaden stiften können.

v. Bergmann (6) warnt nachdrücklich vor zu großen Insulindosen bei der Traubenzucker-Insulinschutztherapie Leberkranker, und weist ebenso sehr auf die unbedingte Notwendigkeit hin, die jeweils einzunehmende Menge eines traubenzuckerhaltigen Nährstoffes genügend reichlich zu bemessen, damit nicht durch zu große Insulindosen die zur Glykogenverarmung der Leber führende Hypoglykämie hervorgerufen würde.

Es würde dann also durch das Insulin statt des angestrebten Leberschutzes eine Lebergefährdung, bezw. Schädigung gesetzt werden. Weiterhin muß nachdenklich stimmen die Tatsache, daß bei intravenöser Darreichung von Insulin während der ersten 20 Minuten stets eine initiale Hyperglykämie, die durch Glykogenaus-

schwemmung aus der Leber bedingt ist, vor der erst später einsetzenden Hypoglykämie zu beobachten ist. Allerdings hat Bürger (27) nachgewiesen, daß reines kristallinisches Insulin diese initiale Hyperglykämie infolge Glykogenausschwemmung aus der Leber nicht gibt, sondern daß diese bewirkt wird durch einen physiologischen Begleiter des Insulins, das sogenannte Glukagon (Kimball und Murlin, 1923 (73); Murlin, Clough, Gibbs und Stokes (1923 (92)). Leider enthalten aber nach Bürger und Brandt, 1935 (28) auch die reinsten Formen des Handelsinsulins noch diese Glukagon-Beimengung. Bei intraportaler Insulingabe tritt die initiale Hyperglykämie mit Leberglykogenschwund stärker auf und zeigt sich auch bei Verwendung kristallinischen Insulins. Bürger und Kohl, 1935 (29) fanden 6 Std. nach intraportaler Injektion von 20—30 γ kristall. Insulins pro kg beim nüchternen, mit Somnifen narkotisierten Hunde, einen Glykogenverlust von 55% im Mittel von 8 Versuchsreihen. Die intraportale Injektion mit 1 ccm phys. NaCl-Lösung zeigte in 6 Std. einen Glykogenverlust von 17%.

Cori (39) fand bei normalen Mäusen und Meerschweinchen, daß Insulin eine Verminderung des Leberglykogens zur Folge hat, wenn ein hoher Anfangsglykogengehalt vorhanden ist, nicht aber, wenn dieser gering ist. An Ratten, die 24—45 Stunden gehungert hatten, fand er später durchweg Schwund des Leber- und Muskelglykogens 3 Stunden nach Insulingaben von 0,1 bis 0,3 Einheiten pro 100 g Ratte.

In anderen Untersuchungen über die Geschwindigkeit der Glykogensynthese in der Leber normaler und insulinisierter Ratten während der Resorption von Glukose, Fruktose und Galaktose, stellte Cori fest, daß große Insulindosen (15 Einheiten) die Glykogenbildung in der Leber sehr stark hemmten, daß dagegen kleine Dosen (1 Einheit), welche den Blutzucker aber auch schon beträchtlich senken, keinen Einfluß hatten.

Okazaki, 1934 (97), der an Kaninchen gearbeitet hat, — und zwar an mit Phosphor und Tetrachlorkohlenstoff vergifteten Kaninchen, fand nach Glukosezufuhr und ganz kleinen subkutanen Dosen Insulin, eine deutliche Steigerung des Leberglykogens. Große Insulindosen dagegen wirkten genau umgekehrt, — also hemmend auf die Glykogenbildung.

Nakayasu, 1934 (93), der Insulin (Lilly) subkutan injizierte, aber in etwas größeren Dosen, bekam bei 10 und 5 E./kg Körpergewicht beim Kaninchen eine Verminderung des Leberglykogens; beim Meerschweinchen mit 10 E./kg Körpergewicht auch eine Verminderung; aber bei 5 E./kg Körpergewicht bekam er beim Meerschweinchen eine Zunahme. Dies kann durch die verschiedene Empfindlichkeit der Tierart gegenüber Insulin bedingt sein. Wenn er $^1/_2$ E./kg Körpergewicht, aber mehrere Tage einmal täglich, subkutan spritzte, bekam er wieder eine Verminderung beim Kaninchen sowohl wie beim Meerschweinchen.

In den oben kurz erwähnten Versuchen von McCormick und Macleod, 1923, an normalen Tieren, sind nach Pogany (100) verschiedene Faktoren außeracht gelassen worden. Da viele der Versuchstiere Krämpfe bekamen, und viele in den Zustand des Komas gelangten, manche auch im Koma oder unter Krämpfen starben, so ist zu verstehen, daß sie einen niedrigeren Glykogengehalt der Leber hatten als die Kontrolltiere. Pogany meint, wenn diese Experimente auch abgebrochen worden seien sowie sich Krämpfe zeigten, so spiele die Tatsache eine Rolle, daß das Tier sich dem Krampfzustand näherte, da dies schon an und für sich eine Erniedrigung des Glykogengehaltes der Leber hervorrufen würde. Pogany sah 1 bis $1^1/_2$ Stunden nach Insulingabe bei Mäusen Vermehrung des Gesamtglykogens des Organismus.

Dudley und Marrian (52) fanden beim Vergleich der Leberglykogenmittelwerte von 3 normalen und 3 mit Insulin behandelten Mäusen, 1,76% bzw. 0,07%, also Glykogenabnahme durch Insulin.

Goldblatt, 1929 (64), konnte bei 6—10 Wochen alten Kaninchen, die 24 Stunden gehungert hatten, mit 0,2 bis 0,5 Einheiten Insulin nach 1—3 Stunden eine sehr erhebliche Steigerung des Leberglykogens erzielen, und zwar seltsamerweise auch dann, wenn der Tod mit hypoklykämischen Krämpfen eingetreten war (62). Im Gegensatz dazu erreichte er bei Ratten — die ebenfalls 24 Stunden hungerten — durch 0,2 bis 0,4 Insulineinheiten keine Glykogenzunahme.

Satoh (106) fand bei Kaninchen, Mäusen und Hunden unter Insulin bei reichlichem Kohlehydratvorrat vermehrte Glykogenbildung in der Leber, ganz besonders eindeutig dann, wenn er das Insulin in kleinen Dosen verteilt, über längere Zeit hin einspritzte.

Edelmann, 1926 (53), stellte durch Bestsche Carminfärbung in der Leber, des Herzens, und der Skelettmuskulatur von Meerschweinchen, Glykogenschwund fest, wenn er große Insulindosen gab; kleine Insulindosen ließen den Glykogengehalt der Organe unverändert oder führten zu Glykogenanreicherung.

Frank, Nothmann und Hartmann (60) konnten bei Kaninchen, deren Leberglykogengehalt durch 4—6tägiges Hungern gewöhnlich unter 0,2% gefallen war, durch kleine Insulinmengen, die gerade den Blutzucker senkten, aber keine Krämpfe hervorriefen, etwa 0,1 klinische Einheiten, nach 4 Stunden eine deutliche Vermehrung des Leberglykogens erreichen. Ebenso ließ sich beim Hunde, der mehrere Tage gehungert hatte, eine Vermehrung des Leberglykogens durch 20 Einheiten Insulin erzielen. Die Autoren betonen die Notwendigkeit, hinreichend kleine Insulindosen zu nehmen, da sonst dem peripheren Blut zu viel Zucker entrissen würde und das Leberglykogen verbraucht würde, um den Zuckerverlust in der Periphere zu ersetzen.

Varela-Fuentes, Duomarco und Munilla (113) berichten über Erfolge von Insulininjektionen bei choledochusunterbundenen Hunden, Ratten und Kaninchen. Die Choledochusunterbindung

bewirkte bei allen drei Tierarten eine starke Abnahme des Leberglykogens. Durch Injektion von Insulin bei gleichzeitiger Verabfolgung von Glukose wurde die Aufspeicherung von Glykogen in der Leber nicht nur nicht begünstigt, sondern sogar erschwert.

In anderen Versuchen von Rubino, Collazo und Varela (105) bewirkte Glukosezufuhr bei normalen Kaninchen eine progressive Vermehrung des Leberglykogens bis zur sechsten Stunde, und zwar um 180% über dem Ausgangspunkt, dann ein Gleichbleiben bis zur zwölften Stunde, und weiter ein langsames Herabgehen, sodaß nach 24 Stunden der Ausgangswert noch um 80% übertroffen wurde. Bei gleichzeitiger Insulingabe war der Glykogengehalt der Leber nach 2 Stunden zwar um 90% höher als beim Kontrolltier, doch ging der Wert schon von der 3. Stunde an rasch herunter, sodaß die Werte weiterhin stets unter denen der Kontrolltiere lagen. Nach 24 Stunden fanden sich nur noch Spuren von Glykogen.

Die Untersucher meinen, die verschiedenen Angaben anderer Autoren über das Verhalten des Glykogens nach Insulingaben erklärten sich aus dem Außerachtlassen der seit der Insulingabe verflossenen Zeit.

Bei normalen Tieren (Mäusen) sahen Bissinger, Lesser und Zipf (11) eine Zunahme des Leberglykogens bei der Verabreichung von Insulin und Glukose.

Sie fanden, daß der Zucker drei Mal so schnell aus dem Blute verschwand als bei den normalen Kontrolltieren, und daß der Anstieg von Leberglykogen auch auf das Dreifache vermehrt war gegenüber den Kontrolltieren. Diese Zunahme hielt allerdings nicht längere Zeit an, sondern fiel nach einer Stunde wieder ab. Lesser und Ammon (79) fanden ebenfalls eine starke Beschleunigung der Verwertung von intraperitonealen Kohlehydratgaben bei der weißen Maus (18-stündige Hungertiere) unter Insulinwirkung, sodaß schon nach 4 Stunden bei den Mäusen, die mit der Traubenzuckergabe gleichzeitig Insulin bekommen hatten, der Gesamtgehalt des Organismus an Traubenzucker und an Glykogen geringer war als bei den Kontrolltieren. Nach Lesser (78) regt das Insulin die Glykogenbildung und gleichzeitig die Traubenzuckerverbrennung an. Dadurch entsteht ein Zuckervakuum in den Geweben, die Glukatonie, welche für die Hypoglykämie verantwortlich ist. Lesser weist auf die Notwendigkeit hin, genügend kleine Insulindosen anzuwenden, und führt die negativen Ergebnisse Coris hinsichtlich der Leberglykogenspeicherung in seinen Rattenversuchen auf zu große Insulingaben zurück.

Kurz hingewiesen sei an dieser Stelle noch auf die oben schon angeführten Durchströmungsversuche an decapitierten und eviscerierten Katzen von Dale, Best, Burn, Hoet und Marks, die fanden, daß ohne Insulin 0%, mit Insulin dagegen 24—52% des aus dem Blute verschwindenden Zuckers zu Glykogen in den Muskeln wurde, und daß Glykogensynthese in der Leber nur bei hin-

reichend geringem Insulinzusatz zum Durchströmungsblute beobachtet wurde.

Mit intravenöser Verabreichung von Insulin arbeiteten in Paris: Abrami, Bertrand, Fontaine, Wallich, Didier, Hesse, Closon-Laurent, 1934 (1). Sie gaben beim Hund variable Dosen von Insulin intravenös und zwar 2—40 E./kg Körpergewicht innerhalb 20 Minuten bis 2 Stunden, ohne Traubenzucker, und erhielten bei diesen hohen Insulindosen bis zu 50% Abfall des Leberglykogens.

1936 wurde eine Reihe von Experimenten von Reid (103) unternommen, um festzustellen, wie das Insulin bei intravenöser Anwendung auf das Leberglykogen wirkt.

Reid benutzte Katzen für seine Experimente und als Narkosemittel Chloral, das er sehr brauchbar gefunden hat. — Die Katzen erhielten durch eine sehr langsame intravenöse Infusion für eine Dauer von 2 Stunden Insulin in Mengen von 0,07 bis 0,28 Einheiten pro kg Körpergewicht und Stunde.

Aus dieser Versuchsanordnung ergibt sich, daß zwei Faktoren das Verhalten des Leberglykogens während der 2-stündigen Periode beeinflussen:

1. Die Größe der Insulindosis und
2. der initiale Blutzuckerspiegel.

Bei größeren Dosen oder bei einem initialen Blutzuckerspiegel über 100 mg%, blieb das Glykogen konstant oder nahm zu. Mit etwas kleineren Dosen (aber immerhin groß genug um Hypoglykämie hervorzurufen) und mit einem initialen normalen Blutzuckerspiegel nahm das Leberglykogen ab. Die Kontrolltiere zeigten auch einen Abfall des Leberglykogens in demselben Maße. — Um zu bestätigen, daß ein erhöhter Blutzuckerspiegel ein wichtiger Faktor für das Verhalten des Leberglykogens während der Infusion von Insulin ist, wurde eine kleine Menge Traubenzucker in die Vene injiziert. So fand Reid bestätigt, daß ein erhöhter Blutzuckerspiegel ein wichtiger Faktor ist, um Erhöhung des Leberglykogens unter Insulin zu bewirken.

In den sehr umfangreichen Experimenten von Bodo und Neuwirth, 1933 (16), wurde die Dextrose durch langsame Dauerinfusion intraportal zugeführt (auch in die Art. hepat., vena femoralis oder vena jugularis). Sie infundierten nach Woodyatt, 1916 (114) 0,80 g Dextrose pro kg Körpergewicht, gelöst in 120 ccm Wasser, stündlich. (Dies ist das Maximum an Dextrose, was gegeben werden kann, ohne daß Glykosurie auftritt). Bei 15 kg schweren Hunden entspricht die stündliche Traubenzuckermenge 120 ccm 10% Traubenzuckerlösung = 12 g Traubenzucker. Insulin wurde entweder intravenös oder subkutan in Einzeldosen gegeben, oder langsam und konstant infundiert in die Vena portae oder Vena jugularis. Als Narkotikum wurde Morphium-Chloral gebraucht. Das Morphium verursacht bekanntlich einen Blutzuckeranstieg, und zwar wie von Roß (104), Stuart und Roggoff 1922 (111),

Pierce und Plant 1928 (99) gezeigt wurde, durch Glykogenmobilisation. Man rechnete deswegen bei diesem Experiment mit einer geringen initialen Leberglykogenmobilisation. Der Traubenzucker wurde in die Vena portae infundiert und das Insulin in großen Dosen in die Vena jugularis langsam injiziert, und zwar bei 12—15 kg schweren Hunden in halbstündlichen Gaben von insgesamt 40—76 Einheiten innerhalb 6-stündiger Versuchsdauer. Man stellte eine Abnahme des Leberglykogens fest.

Bei der hohen Dosierung des Insulins ist es verständlich, daß das Leberglykogen abgenommen hat, obwohl es in diesem Experiment nicht zu einer Hypoglykämie kam. — In anderen, gleichartigen Versuchen fanden dieselben Autoren bei intraportaler und intrajugularer reiner Traubenzuckerinfusion in gleich hoher Dosierung nur selten deutliche Glykogensteigerung in der Leber, sonst Gleichbleiben oder leichtes Absinken der Leberglykogenwerte, während bei einem Kontrollversuche mit einfacher Morphium-Chloralnarkose innerhalb der 6-stündigen Versuchszeit ein Glykogenschwund von 4.86% auf 2,39% erfolgte. Mir will es scheinen, daß die Versuche von Bodo und Neuwirth durch die Art der für den Kohlehydratstoffwechsel nicht indifferenten Narkose sehr beeinträchtigt wurden. Denn mit diesen wenig befriedigenden Ergebnissen kontrastieren die oben erwähnten von Butsch (32), von Jacobs und Colwell (71) und die von Reid (101; 103), die sehr reichliche Leberglykogenspeicherung bei intravenöser Traubenzucker-Dauertropfinfusion fanden, wenn Reid auch durch gleichzeitige Insulininfusion die Speicherung nicht weiter steigern konnte.

Cori und Cori 1928, haben bei gutgenährten Tieren nach intraportaler Infusion von Traubenzucker mit Insulin, eine Ablagerung von Glykogen in der Leber konstatieren können.

Recht interessant sind die Untersuchungen von Grafe und Meythaler 1927 (65). Bei Traubenzuckerinfusionen (3—5 g in 5,5—7,5 ccm Aqua dest. innerhalb 10 Minuten) in die Vena jugularis oder die Art. hepatica bekamen sie die übliche Blutzuckererhöhung. Diese Hyperglykämie blieb aber ganz gering, wenn sie ihren Hunden, die 20 Stunden gehungert hatten, dieselbe Traubenzuckermenge in die Pankreasarterie injizierten. Es wäre also durch den in die Pankreasarterie injizierten Traubenzucker ein so starker Insulinfluß hervorgerufen worden, daß aller Zucker sogleich in der Leber synthetisiert wurde. — Diese Versuchsergebnisse wurden von Geiger angezweifelt, aber von Grafe und Meythaler 1928 (58) in einer weiteren Arbeit nochmals bestätigt. Die Schnelligkeit, mit der das Pankreas bei dieser Versuchsanordnung genügende Mengen Insulin mobilisiert haben müßte, um den injizierten Zucker bei der ersten Passage in der Leber quantitativ festzuhalten, ist immerhin beachtlich. Ganz besonders, wenn man daran denkt, daß Traubenzuckerbelastungen bei Hungerzuständen höhere Blutzuckerkurven zu ergeben pflegen als bei normaler Ernährung, und daß eine zweite Traubenzuckerbelastung, die in relativ kurzem zeit-

lichem Abstande der ersten folgt, einen wesentlich weniger hohen Anstieg des Blutzuckers deswegen ergeben soll, weil die Insulinsekretion des Pankreas infolge der stimmulierenden Wirkung der ersten Traubenzuckerbelastung schneller in Gang käme.

Aus einer kritischen Betrachtung dessen, was auf den vorhergehenden Seiten aus dem Schrifttum über die Fähigkeit des Insulins, beim Pankreasgesunden eine Glykogensynthese in der Leber zu fördern, zusammengestellt wurde, und dessen, was aus anderen zusammenfassenden Darstellungen des Insulin- und des Diabetesproblems über diese Frage ersehen werden kann, wird deutlich, daß die vorliegenden Untersuchungsergebnisse durchaus noch nicht geeignet sind, eine völlig eindeutige Antwort auf unsere Fragen zu geben, und noch viel weniger, genügend genaue und sichere Grundlagen für unser therapeutisches Handeln im Einzelfalle abzugeben.

Gesichert scheint allerdings wohl Folgendes zu sein: Traubenzuckergaben führen beim Pankreasgesunden auch ohne Insulin zu Glykogenspeicherung in der Leber. Insulingaben ohne hinreichende Traubenzuckergaben werden in den meisten Fällen zu Glykogenschwund führen, ebenso im Verhältnis zu den dargereichten Traubenzuckermengen zu hohen Insulingaben. Einen allgemeingültigen Insulintraubenzucker-Aequivalentwert kann man weder beim pankreaslosen Tier oder Diabetiker, noch viel weniger beim Pankreasgesunden angeben. Es wird deswegen gut sein, lieber die kleinste Menge Insulin zu nehmen, zumal ja das gesunde Pankreas auf Kohlehydratgaben mit entsprechender Insulinsekretion antworten wird.

Am ehesten kann man sich vorstellen, daß Insulinzusatz zu einmaligen großen Kohlehydratgaben wertvoll ist, sei es, daß diese peroral oder intravenös erfolgen, da vielleicht die Insulinproduktion des Pankreas im Vergleich zu der plötzlichen Belastung mit sehr großen Mengen Kohlehydrat etwas langsam in Gang kommt.

Größere Versuchsreihen über das Verhalten des Leberglykogens bei intravenöser Dauerinfusion von Traubenzucker mit und ohne Insulinzusatz scheinen nicht vorzuliegen außer den oben angeführten von Butsch (32), Jacobs und Colwell (71) und Reid (101; 103). Diese zeigten, daß bei intravenöser Dauerzufuhr von Traubenzucker in 10%-igen und höher konzentrierten Lösungen in Dosen, die trotz ihrer Höhe zum allergrößten Teil im Organismus retiniert wurden, die außerordentlich starke Glykogenspeicherung, die ohne Insulinzusatz in der Leber erzielt werden konnte, durch Insulinzusatz nicht mehr gesteigert werden konnte.

Es wäre wertvoll, wenn wir genügende experimentelle Belege dafür hätten, ob die gleichen Verhältnisse hinsichtlich des Leberglykogens vorliegen bei intravenöser Dauerinfusion von Traubenzuckerlösungen geringerer Konzentration, also etwa 2,5 bis 5%-igen Lösungen, wie wir sie als Gemisch von 0,9%-iger Kochsalz- und 5%-iger Traubenzuckerlösung, oder als reine Traubenzuckerlösung beim Patienten anzuwenden pflegen. Vorläufig liegt die Vermutung nahe, daß Insulinzusatz auch bei derartigen Infusionen

keinen wesentlichen Nutzen bringt. Solche Versuchsreihen müßten auch für geschädigte Lebern ausgearbeitet werden, da Varela, Fuentes, Duomarco und Munilla (s. o.) fanden, daß bei choledochusunterbundenen Hunden, Ratten und Kaninchen durch Injektion von Insulin bei gleichzeitiger Verabfolgung von Glukose, die Aufspeicherung von Glykogen in der Leber nicht nur nicht begünstigt, sondern sogar erschwert wurde. Und gerade für Kranke, bei denen eine geschädigte Leber vorhanden ist, ist ja die Frage des Glykogenschutzes der Leberzellen am allerwichtigsten.

**Tabelle 1.**

**Intravenöse Dauer-Infusion von 5%iger Traubenzuckerlösung mit und ohne Insulinzusatz in Schlundsondennarkose mit Amytal: 120 mg / kg / Körpergewicht.**

| Exp. Nr. | Gew. in kg. | Infusion: Traubenz. 5% Insulin: Zeitdauer in Minut. | Menge in ccm | Traubenz. mg/kg/Min. | Einh. pro 100 ccm | Blutz. in mg % | Leberglykogen in % v. Inf. | n. Inf. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 3.800<br>3.640 | 230 | 115 | 6,6 | — | 190<br>358<br>362<br>300 | 0.17 | 1.93 |
| 2. | 3.250<br>2.980 | 285 | 118 | 7,0 | — | 136<br>340<br>574<br>424 | 0,10 | 0,68 |
| 3. | 3.400 | 210 | 100 | 7,0 | — | 164<br>274<br>352<br>342 | 0,29 | 3,06 |
| 4. | 3.270<br>2.780 | 280 | 130 | 8,3 | — | 144<br>332<br>510<br>566 | 0,07 | 1,42 |
| 5. | 3.860<br>3.380 | 250 | 115 | 6,8 | 0,5 E | 156<br>234<br>206<br>188 | 0,18 | 3,84 |
| 6. | 3.550<br>3.350 | 225 | 110 | 7,3 | 1,0 | 118<br>258<br>380<br>268 | 0,09 | 2,12 |
| 7. | 3.400<br>3.000 | 240 | 125 | 8,7 | 2,0 | | 1,78 | 3,03 |
| 8. | 3.300 | 210 | 102 | 7,3 | 2,0 | 160<br>256<br>262<br>190 | 0,115 | 2,37 |
| 9. | 3.750<br>3.250 | 245 | 125 | 7,8 | 4,0 | 180<br>202<br>226<br>226 | 0,07 | 2,11 |

**Tabelle 2.**

**Intravenöse Dauer-Infusion von 5%iger Traubenzuckerlösung mit und ohne Insulinzusatz in Schlundsondennarkose mit Amytal: 120 mg / kg / Körpergewicht.**

| Exp. Nr. | Gew. in kg. | Infusion: Traubenz. 5% Zeitdauer in Minut. | Menge in ccm | Traubenz. mg/kg/Min. | Insulin: Einh. pro 50 ccm | Blutz. in mg % | Leberglykogen in % v. Inf. | n. Inf. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 3.150<br>3.080 | 235 | 50 | 3,4 | — | 184<br>262<br>266<br>224 | 0,21 | 3,01 |
| 2. | 3.300<br>3.220 | 215 | 52 | 3,7 | — | 182<br>214<br>242<br>294 | 0,02 | 1,87 |
| 3. | 2.450<br>2.350 | 272 | 55 | 4,3 | — | 148<br>256<br>250<br>250 | 0,06 | 3,54 |
| 4. | 2.500<br>2.200 | 275 | 63 | 5,2 | - | 146<br>270<br>306<br>306 | 0,03 | 1,05 |
| 5. | 2.300<br>2.200 | 287 | 68 | 5,3 | — | 94<br>250<br>244<br>226 | 0,05 | 3,37 |
| 6. | 3.400<br>3.170 | 265 | 71 | 4,2 | 0,125 | 132<br>202<br>132<br>188 | 0,18 | 3,25 |
| 7. | 3.400<br>3.350 | 210 | 45 | 3,2 | 0,25 | 160<br>188<br>254<br>120 | 0,08 | 1,02 |
| 8. | 3.450<br>3.400 | 230 | 50 | 3,2 | 0,5 | 224<br>304<br>116<br>178 | 0,63 | 1,52 |
| 9. | 2.500<br>2.350 | 260 | 50 | 4,0 | 1,0 | 176<br>224<br>232<br>194 | 0,04 | 2,77 |
| 10. | 2.450<br>2.375 | 273 | 57 | 3,6 | 2,0 | 130<br>138<br>120<br>110 | 0,11 | 3,06 |
| 11. | 2.800<br>2.700 | 265 | 70 | 4,8 | 4,0 | 130<br>166<br>154<br>134 | 0,27 | 2,53 |
| 12. | 3.400<br>3.160 | 270 | 69 | 4,0 | 8,0 | 206<br>206<br>206<br>146 | 0,80 | 2,85 |

Durch die im folgenden wiedergegebenen Tierexperimente konnten naturgemäß die hier aufgeworfenen Fragen noch nicht alle einer endgültigen Lösung zugeführt werden; einige gar konnten, da die Untersuchungen recht zeitraubend sind, bisher nur mit tastenden Vorversuchen angegangen werden.

Soweit die Versuchsergebnisse schon ein gewisses Urteil erlauben, seien sie in folgendem angeführt, obwohl auch diese Versuchsreihen zum Teil noch der Ergänzung bedürfen.

Mit derselben Versuchsanordnung, wie sie in den Arbeiten von Baumann (4a; 5), Buscher (31) und Brinkschmidt (21) des Näheren dargelegt ist, wurde bei Kaninchen von etwa 3 kg Gewicht in Amytalschlundsondennarkose eine intravenöse Dauertropfinfusion an der Vena femoralis angelegt. Um dem Vorwurf zu entgehen, es sei durch die reichliche Flüssigkeitszufuhr eine zu starke Kreislaufbelastung erfolgt, wurde die Infusionsgeschwindigkeit und damit die Gesamtmenge der infundierten Flüssigkeit erheblich herabgesetzt gegen früher (durchschnittlich auf $^1/_2$ bis $^1/_4$). Es sollen deswegen die früheren Versuche nicht mit zum Vergleich herangezogen werden. Vor Versuchsbeginn hatten die Tiere einen Tag lang gehungert, damit die Leber relativ glykogenarm sei.

Obwohl die Tiere während dieser Zeit selbstverständlich zu trinken bekamen, trat zumeist durch das Hungern ein ziemlich starker Gewichtsverlust ein, wie die Spalte 1 der Tabelle zeigt, in der jeweils das Gewicht vor dem Hungern und zu Beginn des Versuchs verzeichnet ist. Die Glykogenwerte stellen Mittelwerte aus Dreifachbestimmungen dar (vgl. bei Baumann u. Buscher / 4 a, 5, 31 /).

Die Versuche ergaben bei einer durchschnittlichen Infusionsgeschwindigkeit von 100 ccm 5%-iger Traubenzuckerlösung innerhalb von 200 Minuten ohne Insulinzusatz im Mittel von vier Versuchen einen Leberglykogenanstieg von 1,83%, mit Zusatz von Insulin in verschiedener Menge im Mittel von vier Versuchen einen Zuwachs von 2,30%.

Zwei andere Versuchsreihen mit einer durchschnittlichen Infusionsgeschwindigkeit von 50 ccm 5%-iger Traubenzuckerlösung innerhalb 200 Minuten ergaben im Mittel von fünf Versuchen ohne Insulinzusatz einen Leberglykogenanstieg von 2,49%, und im Mittel von sieben Versuchen mit Zusatz von Insulin in verschiedener Menge einen Glykogenanstieg von 2,12%.

Aus diesen Versuchen ist also keine sichere, die Glykogenspeicherung fördernde Wirkung des Insulinzusatzes zu erkennen. Bemerkenswert ist, daß in einigen Versuchen sowohl mit wie ohne Insulinzusatz die Menge des während der Versuchsdauer in der Leber gestapelten Glykogens, auf das gesamte Organ berechnet, sehr nahe an die in den betreffenden Versuchen infundierte Traubenzuckermenge heranreicht.

**Tabelle 3.**

**Die Wirkung von Insulinzusatz bei intravenöser Dauer-Infusion von Kochsalz- (0.9%) Traubenzuckerlösung (5%) āā mit Suprarenin auf das Leberglykogen.**

| Exp. Nr. | Infusion Gew. | Zeitdauer in Min. | Menge in ccm | Zusatz auf 200 ccm Infusionsflüssigk. Suprarenin mg | Insulin E | Blutzucker vor | Blutzucker nach | Leberglykogen in % | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 3600 | 240 | 160 | 1,0 | 20 | 119 | 150 | — | 2,11 |
| 2. | 3600 | 220 | 175 | 1,0 | 10 | 102 | 192 | 0,45 | 1,04 |
| 3. | 3500 | 196 | 230 | 1,0 | 5 | 124 | 232 | 0,07 | 1,53 |
| 4. | 2800 | 213 | 260 | 1,0 | 2,5 | 96<br>200 | 164 | 2,30 | 2,74 |
| 5. | 3350 | 210 | 245 | 1,0 | 2,5 | 94 | 280 | 0,06 | 0,05 |
| 6. | 4100 | 280 | 240 | 1,0 | 1,25 | 106<br>242 | 214 | 0,24 | 1,12 |
| 7. | 3400 | 262 | 205 | 1,0 | 0,66 | 98<br>254 | 302 | 0,02 | 0,15 |
| 8. | 35 0 | 285 | 235 | 1,0 | 0,625 | 116<br>240 | 258 | 0,09 | 0,28 |
| 9. | 4000 | 215 | 205 | 1,0 | 0,5 | 177 | 431 | 1,32 | 0,66 |
| 10. | 4000 | 195 | 160 | 1,0 | 0,25 | 160 | 424 | 1,00 | 0,42 |

**Tabelle 4.**

**Die Wirkung von Insulinzusatz bei intravenöser Dauer-Infusion von Kochsalz- (0,9%) Traubenzuckerlösung (5%) āā mit Sympatol auf das Leberglykogen.**

| Exp. Nr. | Infusion Gew. | Zeitdauer in Min. | Menge in ccm | Zusatz auf 200 ccm Infusionsflüssigk. Sympatol mg | Insulin E | Blutzucker vor | Blutzucker nach | Leberglykogen in % | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 3200 | 180 | 260 | 200 | — | — | — | 0,05 | 0,09 |
| 2. | 1700 | 235 | 285 | — | 5 | 109 | 402 | 0,95 | 2,64 |
| 3. | 2100 | 280 | 215 | 200 | 20 | — | — | 3,05 | 3,68 |
| 4. | 2230 | 250 | 205 | 200 | 10 | — | — | 1,03 | 2,75 |
| 5. | 3600 | 243 | 220 | 200 | 5 | 98<br>192 | 152 | 0,04 | 1,16 |
| 6. | 3200 | 225 | 245 | 200 | 2,5 | — | — | 3,76 | 5,33 |
| 7. | 2080 | 250 | 195 | 200 | 1,25 | — | — | 1,43 | 4,22 |
| 8. | 2100 | 285 | 235 | 200 | 0,625 | — | — | 4,14 | 6,67 |
| 9. | 2280 | 245 | 270 | 200 | 0,125 | — | — | 0,09 | 2,29 |
| 10. | 1900 | 235 | 230 | 200 | 0,06 | — | — | 0,79 | 0,77 |
| 11. | 4100 | 148<br>115 | 120<br>105 | 200<br>200 | —<br>2,5 | 106 | 352<br>280 | 0,16 | 0,08<br>1,16 |
| 12. | 3900 | 144<br>122 | 115<br>110 | 200<br>200 | —<br>1,25 | 186 | 380<br>354 | 0,04 | 0,—<br>0,87 |

Es kann also kein Zweifel darüber bestehen, daß die glykogenarme Leber eines gesunden Tieres bei intravenöser Traubenzuckerinfusion auch ohne Insulinzusatz zu sehr reichlicher Glykogenspeicherung imstande ist, ja, sogar den größten Teil des zugeführten Zuckers als Glykogen speichern kann.

Um die Frage, ob und in welcher Konzentration Insulinzusatz zur Traubenzuckerinfusion das Glykogenspeicherungsvermögen der Leber noch weiter steigert, endgültig beantworten zu können, müßte man von jeder einzelnen untersuchten Insulinkonzentration eine ganze Versuchsreihe durchführen, um brauchbare Mittelwerte für jede Insulinkonzentration zu erhalten. Die Fortführung der Versuche in diesem Sinne ist beabsichtigt.

In früheren Versuchen haben Baumann und Buscher gezeigt (4a, 5, 31), daß die Glykogensynthese in der Leber, die durch intravenöse Traubenzuckerinfusion zu erhalten ist, durch den Zusatz von Suprarenin oder Sympatol zur Infusion völlig verhindert wird, ja, daß trotz dauernd sehr hohem Blutzuckerspiegels während der Traubenzuckerinfusion der Glykogengehalt der Leber weiter bis auf Spuren zurückging. Es interessierte nun die Frage, ob durch Zusatz des Antagonisten des Suprarenins, nämlich des Insulins, zur Infusion die Glykogen mobilisierende Wirkung der beiden Mittel aufgehoben werden könnte.

In Tabelle 3 und 4 sind Versuche mit der schon früher von Baumann und Buscher geübten Methode wiedergegeben. Der Suprarenin- (Tab. 3) und Sympatolzusatz (Tab. 4) ist in allen Versuchen gleichbleibend gewählt. Variiert wurde die Menge des der Infusion weiter zugesetzten Insulins.

Aus Tabelle 3 ist zu ersehen, daß relativ große Insulinmengen imstande waren, die Glykogenmobilisation völlig aufzuheben, und sogar eine Glykogensynthese in der Leber zu ermöglichen. Bei geringerem Insulinzusatz wurde die Wirkung unsicher und blieb schließlich ganz aus, sodaß die übliche Glykogen mobilisierende Wirkung des Suprarenins sich wieder zeigte.

Beim Sympatol liegen die Verhältnisse im Prinzip ähnlich (Tab. 4), jedoch wurde die Insulinwirkung erst bei geringeren Dosen unsicher als wie beim Suprarenin.

Die Versuche 1 und 2 zeigen noch einmal die Verhinderung der Glykogenspeicherung durch Traubenzucker-Kochsalzinfusion infolge Sympatolzusatzes, und die glykogenspeichernde Wirkung von Traubenzucker-Kochsalzinfusion ohne Sympatol, aber mit Insulinzusatz (vgl. hierzu Arbeiten von Baumann und Buscher). Die Versuche 11 und 12 der Tab. 4 stellen Doppelversuche dar. In der ersten Hälfte der Versuchszeit war der Infusionsflüssigkeit nur Sympatol zugesetzt, während in der zweiten Hälfte der Versuchsdauer noch Insulin beigefügt wurde. — Während der ersten Hälfte der Versuchszeit wurde in beiden Fällen durch das Sympatol jede Glykogensynthese in der Leber verhindert, obwohl doch mit der Infusion dauernd Traubenzucker zugeführt wurde und

der Blutzuckerwert sehr hoch war. — In der zweiten Hälfte des Versuchs wurde dann infolge des Insulinzusatzes die Glykogen mobilisierende Wirkung des Sympatols aufgehoben, sodaß Glykogenspeicherung mittleren Grades eintreten konnte.

Für die Infusionspraxis beim Patienten wird es vorläufig schwer sein, geeignete Insulindosierungen zur Aufhebung der Glykogenmobilisation für den Einzelfall zu treffen, zumal naturgemäß große individuelle Verschiedenheiten hinsichtlich der Ansprechbarkeit auf sympathikotrope Wirkstoffe bestehen. Weiteren Versuchen muß auch die vergleichsweise Untersuchung der Fähigkeit geschädigter Lebern zur Glykogensynthese auf einfache Traubenzucker-Infusion und Traubenzucker-Insulin-Infusion vorbehalten bleiben. Ebenso müßte noch an lebergeschädigten Tieren die antagonistische Wirksamkeit des Insulinzusatzes gegenüber Suprarenin und suprareninähnlichen Mitteln, wie dem Sympatol hinsichtlich des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, speziell der Glykogenspeicherungsfunktion der Leber, untersucht werden.

# Literatur.


1. Abrami, Bertrand, Fontaine, Wallich, Didier, Hesse, Closon-Laurent: Ber. d. ges. Phys. 81, 457 (1934).
2. Allen, F. M.: Glycosuria and Diabetes, W. M. Leonard, Boston 1913.
3. Allen, Macleod, Bowie, Robinson: Brittish J. of exp. Path. Bd. 5, Nr. 2, S. 75 (1923).
4. Banting u. Best (1921): Banting, Best, Macleod (1922), Am. J. of Phys. 59; 479, Kohlehydratstoffwechsel u. Insulin; J. J. R. Macleod, Springer 1927.

4a. Baumann, J.: Arch. f. klin. Chirurg. 186 (1936), S. 461.

5. Baumann, J.: Arch. f. klin. Chirurg. 189 (1937), S. 347.
6. Bergmann v. G.: Funktionelle Pathologie, Springer 1936.
7. Bernhard, F.: Biochem. Ztschr. 53 ($^1/_2$), S. 61.
8. Best, Dale, Hoet, Marks: Proc. roy. Soc. Biol.; 100; 32.
9. Best, Ferguson, Hershey: J. Phys. 79; 94 (1933).
10. Best, Ridout (1938): Am. J. Phys. 122; 67.
11. Bissinger, Lesser, Zipf: Klin. Wschr. Jg. 2, Nr. 49; 2233 (1923).
12. Blatherwick, Ewing, Bradshaw: Am. J. Phys. 121; 44.
13. Bodo, Benaglia (1938): Am. J. Phys. 121; 728.
14. Bodo, Benaglia (1938): Am. J. Phys. 121; 738.
15. Bodo, Marks (1928): J. of Phys. 65, 48.
16. Bodo, Neuwirth (1933): Am. J. Phys. 103, 5.
17. Bodo, Tui, Farber: Am. J. Phys. 103, 18.
18. Bodo, Tui, Farber: Am. J. Phys. 101, 10.
19. Bollmann, Magath, Mann: Am. J. Phys. 68, 115.
20. Bornstein, Griesbach: Ztschr. D. ges. exp. Med. Bd. XI, S. 371.
21. Brinkschmidt: Ueber die Wirkung neuer Kreislaufmittel a. d. Glykogengehalt der Leber. Diss. Marburg 1938.
22. Britton and Silvette: Am. J. Phys. 99, 15.
23. Britton, Silvette: Am. J. Phys. 97, 507.
24. Britton, Silvette: Am. J. Phys. 100, 693.
25. Britton, Silvette: Am. J. Phys. 100, 701.
26. Britton, Silvette, Kline: Am. J. Phys. 122, 446.
27. Bürger: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 96, 375.
28. Bürger, Brandt: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 96, 375 (1935).
29. Bürger, Kohl: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 178, 269 (1935).
30. Burn, Marks: J. Phys. 60, 131.
31. Buscher: Vergleichende Untersuchungen üb. d. Wirkung von Suprarenin u. Sympatol a. d. Leberglykogen. Diss. Marburg 1937.
32. Butsch: Am. J. Phys. 108, 639 (1934).

33. Chaikoff, Kaplan: Ber. d. ges. Phys. 87, 328.
34. Chaudhuri, Kahali: Ber. d. ges. Phys. 95, 44.
35. Collip: Kohlehydratstoffwechsel u. Insulin. Macleod 1927, S. 64.
36. Collip: Transact. roy soc. Canada Sec. V, XVI, 43.
37. Cori: Erg. d. Ges. Phys. 29, 370.
38. Cori: Kohlehydratstoffwechsel u. Insulin; Springer 1927, S.104.
39. Cori: J. Biol. Chem. 70, 577 (1926).
40. Cori, Cori, Buchwald: Am. J. Phys. 93, 273.
41. Cope, Corkill: J. of Phy. 82, 407 (1934).
42. Cope, Marks: Journ. Phys. 83, 157.
43. Corkill, B.: J. Phys. 75, 381 (1932).
44. Corkill, Marks, Soskin: J. Phys. 83, 26.
45. Corkill, White, Marks: J. Phys. 80, 193.
46. Crofton: Dbl. med. Journ. 1910, 129, 332.
47. Cruickshank: J. Phys. 47, 1.
48. Daggs und Eaton: Am. J. Phys. 106, 299.
49. Daoud, Kamel, Gohar: J. of Phys. 80, 314.
50. Diamare, Schafer, Laguesse: The Treatment of Diabetes Mellitus; E. P. Joslin; Lea u. Febiger, N.Y. 1923.
51. Dirscherl u. Ammon: Fermente, Vitamine, Hormone. Springer, Berlin 1938. Insulin.
52. Dudley, Marrian: Biochem. Journ. 17, 435.
53. Edelmann: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 75, 589 (1926).
54. Evans: Am. J. Phys. 114, 297 (1936).
55. Evans, Tsai, Young: J. Phys. 73, 81 (1931).
56. Fisher, Lackey: Am. J. Phys. 72, 43 (1925).
57. Forschback: Dt. Med. Wschr. 1909; 35 (2), 2053.
58. Forsgren: Klin. Wschr. 1932, II, 1429.
59. Foshay: Am. J. Phys. 73, 470.
60. Frank, Nothmann u. Hartmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 127, H. 1/2, S. 35 (1927).
60a. Geiger, E.: Erg. d. Phys. 88, 332.
61. Gigon, Staub: Klin. Wschr. 1670 (1923).
62. Goldblatt: Biochem. J. 23, 83 (1929).
63. Goldblatt: J. Phys. 79, 286.
64. Goldblatt: Biochem. J. 23, 243 (1929).
65. Grafe, Meythaler: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 125, H. 3/4, S. 181 (1927).
66. Grafe, Meythaler: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 131, H. 1/2, S. 80 (1928).
67. Greelsy: Am. J. Phys. 120, 345 (1937).
68. Hausner, Essex, Mann: Am. J. Phys. 121, 387.
69. Hrubetz, Blackberg: Am. J. Phys. 120, 222.
70. Issekutz: Biochem. Ztschr. 147, 264; 183, 283 (1927).
71. Jacobs, Colwell: Am. J. Phys. 116, 194 (1936).
72. Joslin, E. P.: The Treatment of Diabetes Mellitus. Lea & Febiger Phila. & N.Y. (1923).

73. Kimball, Murlin: J. Biol. Chem. 58, 337.
74. Kohl, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 182, S. 550 (1937).
75. Kosterlitz: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 173, S. 159.
76. Laquer, F.: Hormone u. innere Sekretion. Dresden 1934.
77. Lepine: Le Diabete Sucre. Paris 1909, 54.
78. Lesser: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Bd. 128, 24 u. 44 (1928).
79. Lesser, Ammon: Biochem. Ztschr. 202, 294 (1928).
80. Luckens, F. D. W.: Am. J. Phys. 122, 729.
81. Luckens, F. D. W.: Am. J. Phys. 118, 321 (1937).
82. Mackay: Am. J. Phys. 119, 783 (1937).
83. Macleod, Pierce: Am. J. Phys. 27, 341.
84. Mahoney: Am. J. Phys. 109, 475.
85. Major, Mann: Am. J. Phys. 102, 409.
86. Mann, Magath, Bollmann: Proceedings of the Am. Phys. Soc. 36 Annual Meeting, St. Louis (1923).
87. Mc Cormick, Macleod: Transact. roy. soc. XVII, 63.
88. Mering v., Minkowski: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. (1889 bis 1890), 26, 371.
89. Minkowski: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. (1893), 31, 85.
90. Minkowski: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. (1893), 31, 175.
91. Mirsky: Am. J. Phys. 115, 424 (1936).
92. Murlin, Clough, Gibbs, Stokes: Journ. Biol. Chem. 56, 252; Am. J. Phys. 64, 348; 64, 330.
93. Nakayusa: Ber. d. Ges. Phys. 76, 719 (1934).
94. Needham: Ber. d. Ges. Phys. Bd. 42, 642.
95. Nielson: Biochem. Ztschr. 230, 259.
96. Noble, Macleod: Journ. Phys. 58, 33.
97. Okazaki: Ber. d. Ges. Phys. 86, 417 (1934).
98. Otani: Ber. d. Ges. Phys. 47, 572.
99. Piece, Plant: J. of Pharm. a. exp. therap. 31, No. 3, 210.
100. Pogany: Biochem. Ztschr. 187, 72.
101. Reid, C.: Journ. of Phys. 87, 113 (1936).
102. Reid, C.: J. Phys. 84, 40 (1935).
103. Reid, C.: J. of Phys. 87, 113.
104. Ross: Am. J. Phys. 48, 146.
105. Rubino, Collazo, Varela: Ber. d. ges. Phys. Bd. 48, S. 835.
106. Satoh: Ber. d. Ges. Phys. 52, 404.
107. Sandmeyer: Ztschr. f. Biol. 31, 12 (1894).
108. Scott, Fisher: Am. J. Phys. 121, 253 (1938).
109. Soskin, Levine: Am. J. Phys. 120, 761 (1937).
110. Ssobolew: Virchows Arch. f. Path. Anat. (1902), 168, 91.
111. Stuart, Roggoff: Am. J. Phys. 62, 33 (1922).
112. Trendelenburg, P.: Pflügers Arch. 210, 39 (1923).
113. Varela-Fuentes, Duomarco, Munilla: Ber. d. ges. Phys. 55, 493.
114. Woodyatt: Am. J. Phys. 40, 137 (1916).
115. Zuelzer: Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. (1908), 5, 307.
Zuelzer, Dohrn, Marxer: Dtsch. Med. Wochenschr. 1908 34 (2) 1380.

# Lebenslauf.

Ich wurde am 6. I. 09 als Sohn des Kaufmanns Adolf Kopfmann und seiner Ehefrau Sophie Kopfmann geb. Wecklein in Town of Union, N. J., U. S. A., geboren.

Ich besuchte die Volksschule in West New York, N. J. und dann in Ridgefield Park, N. J. Nach bestandener Abschlußprüfung kam ich auf die High School in Ridgefield Park und dann nach Melrose High School, Melrose, Mass., wo ich nach bestandener Abschlußprüfung wieder nach Ridgefield Park zurück ging. 1928 wurde ich in Stevens Institute of Technology in Hoboken, N. J. immatrikuliert. 1931 bin ich nach Long Island University in Brooklynn N. Y. und im Sommer 1932 entschloß ich mich mein weiteres Studium in Deutschland zu beenden. Winter-Semester 1932 bin ich an der Universität Marburg als ordentlicher Studierender der Medizin immatrikuliert worden. Zwei Semester verbrachte ich in Kiel, um dann den Schluß meines Studiums in Marburg zu verbringen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

In Marburg: Alverdes, Baur †, Baumann, Becher, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Freudenberg, Göppert, Gremels, Grüneisen, Grüter, Habs, Jacobshagen, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Meerwein, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Rix, Ruete, Schornstein, Schrader, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiscott.

In Kiel: Anschütz, Löhr, Meesmann, Rodenwaldt, Schröder, Siegmund, Stemmler, Wolf.